

Untersuchungen über den Einfluß
einer unspezifischen Reiztherapie
auf die experimentelle
Meerschweinchentuberkulose

Gottthard Fuchs

1961

Aus dem Tierhygienischen Institut der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. A. M e y n

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS EINER
UNSPECIFISCHEN REIZTHERAPIE AUF DIE EXPERIMENTELLE
MEERSCHWEINCHENTUBERKULOSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

von

Gotthard Fuchs

aus Ibbenbüren (Westf.)

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Tiermedizinischen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. K. Ullrich

Referent: Prof. Dr. A. Meyn

Tag der mündlichen Prüfung: 27. II. 1962



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	
A. ALLGEMEINES	1
1. Geschichtliches	2
2. a) Reaktionen auf den Gesamtorganismus	2
b) Reaktionen am Patienten	3
(Allgemein-, Lokal- und Herdreaktion)	3
3. Arten der Applikationen	5
B. DIE BEHANDLUNG DER TUBERKULOSE MIT UNSPEZIFISCHEN MITTELN	6
C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	7
I. Material und Methodik	8
a) Versuchsanordnung	8
b) Behandlung	8
c) Fütterung	9
d) Versuchsverlauf	9
II. Untersuchungsergebnisse	9
a) Körpergewichte	9
b) Verhältnis der relativen Milzgewichte der getöteten Tiere	14
c) Sektionsbefund	15
III. Besprechung der Ergebnisse	17
IV. Zusammenfassung	19
D. LITERATURVERZEICHNIS	20

Lebenslauf

E I N L E I T U N G

Die ärztlichen Maßnahmen haben bei der unspezifischen Therapie eine Unterstützung der natürlichen Abwehrvorgänge des Organismus zum Ziele, während sich eine spezifische Therapie direkt gegen den Krankheitsherd oder den Krankheitserreger wendet.

Wenn auch eine Reihe von Infektionskrankheiten wie etwa Tetanus, Tollwut usw. nur durch eine gezielte, spezifische Serum- oder Vakzinetherapie wirksam angegangen werden können, so wird man andererseits in vielen Fällen durch die Mobilisierung der körpereigenen Abwehrkräfte bei den verschiedensten Infektions- und Organerkrankungen vielleicht ebenfalls Erfolge haben.

Herr Professor Dr. M e y n hat mir deshalb die Aufgabe gestellt, den Einfluß eines solchen, die körpereigene Abwehr steigernden Medikaments auf den Verlauf und die Ausdehnung einer tuberkulösen Erkrankung bei Meerschweinchen zu untersuchen.

A. ALLGEMEINES

Die unspezifische Therapie ist nacheinander und gleichzeitig von Autoren, die sich mit dieser Art der Behandlung befaßten, mit den verschiedensten Namen bezeichnet worden. Sie wurde nach ihrer Wirkung oder nach der Art der verwendeten Mittel Zellulartherapie (P f e i l e r , zit. nach Frischbier), Umstimmungstherapie, unspezifische und parenterale Eiweißtherapie, Schwellenreiztherapie (Z i m m e r , zit. nach Frischbier), Proteinkörpertherapie oder auch omnizelluläre Protoplasmaaktivierung (W e i c h a r d t) genannt.

Schon während der Zeit, die noch ganz von den Errungenschaften der Immunitätslehre beherrscht war, beobachtete man, daß zwischen bestimmten Bakterien ein Antagonismus zu bestehen schien, durch den sie sich gegenseitig abschwächten. Bei Pestschutzimpfungen etwa wurde bemerkt, daß dadurch gleichzeitig hartnäckige Ekzeme gebessert wurden, eine sonst tödliche Milzbrandinfektion konnte durch eine vorausgehende Infektion mit anderen Bakterien, wie Staphylo- und Pneumokokken, verhütet werden.

Diese Beobachtungen schienen nicht in den Rahmen der Immunitätslehre zu passen. Es entstand die Heterovakzinetherapie. Arthritiden wurden von S c h ä f e r mit verschiedenen Bakteriengemischen, Entzündungen vielfach von R e n a u d mit Thyphusvakzinen behandelt (zit. nach Frischbier).

1. Geschichtliches

Diese Entdeckungen wurden im 19. Jahrhundert gemacht. Die Ursprünge der unspezifischen Therapie gehen aber wesentlich weiter zurück. Die alten hippokratischen Ärzte wußten bereits, daß sich viele Krankheiten durch das ferrum candens, durch Einziehen von Haarseilen unter die Haut und durch das künstliche Anlegen und Unterhalten von Fontanellen (Abszessen) günstig beeinflussen ließen. In der alten griechisch-römischen Medizin versuchte man schon durch Bäder oder aufgelegte Senf- und Pechpflaster eine Umstimmung des Organismus herbeizuführen. Menschen- und Tierblut war in der Volksmedizin seit Jahrtausenden als Heilmittel benutzt worden. B i e r in Berlin benutzte es in seiner "Transfusionstherapie" mit Erfolg bei den verschiedensten Erkrankungen. Diese "Transfusionstherapie" bildet den Übergang zur späteren Eiweißtherapie.

B i e r benutzte dazu seinerzeit artfremdes Blut. Heute verwendet man wegen der mit artfremdem Blut bestehenden Gefahren meist nur noch arteigenes Blut, das bei dem Akt der Entnahme geringfügige chemisch-physikalische Veränderungen erleidet und dadurch beim erneuten Einspritzen auf den Körper als Reiz wirkt.

2. a) Reaktionen auf den Gesamtorganismus

Die Wirkung der unspezifischen Therapie setzt sich aus einer Reihe von Teilkomponenten zusammen, die H o f f in seinem Werk über unspezifische Therapie zusammenfassend als "vegetative Gesamtumschaltung" im Organismus bezeichnet. H o f f versteht darunter alle unspezifischen Reaktionen des Organismus, die auf einen unspezifischen Reiz hin erfolgen. Er unterteilt den Ablauf der Reaktion in eine vagotone Vorphase, die zeitlich nur kurz andauert, und in eine sympathikotone und parasymphatikotone Phase.

Abhängig ist dieser Phasenverlauf von der Intensität des gesetzten Reizes.

Eine der wichtigsten Teilwirkungen der unspezifischen Therapie besteht in einer allgemeinen Aktivierung der Zelltätigkeit und einem Anstieg der Stoffwechselvorgänge. Es kommt dabei weiterhin zu einem vermehrten Abbau von alten und kranken Zellen sowie zu einer beschleunigten Regeneration der Gewebe. Ablesbar ist diese beschleunigte Regeneration an dem spontanen Leukozytenanstieg im Blut. Während der 1-2 stündigen vagotonen Vorphase erfahren die Leukozyten zwar eine Verminderung, fallen aber während der sympathikotonen Phase durch ihre Vermehrung und gleichzeitige Verjüngung besonders ins Auge. Der gleichzeitige Zerfall kann durch einen Anstieg des Rest-Stickstoffs im Blut, des Harnstickstoffs usw. nachgewiesen werden. Infolge der vermehrten Zelltätigkeit kommt es zu einer erhöhten physiologischen Verbrennung und damit zum Fieber, welches Hoff in seinem Schema der "vegetativen Gesamtumschaltung" an die erste Stelle setzt. Durch den unspezifischen Reiz werden weiterhin die Zellen des RES-Systems zur vermehrten Bildung von Immunkörpern angeregt. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem Anstieg des Serumeiweißes, einem Abfall des Albumin-Globulin-Quotienten und des Properdins.

b) Reaktionen am Patienten (Allgemein-, Lokal- und Herdreaktion)

Am Patienten sind klinisch nach einer unspezifischen Therapie drei Reaktionen zu beobachten. Zu einer Lokalreaktion kommt es oft an der Injektionsstelle, wo sich das einverleibte Mittel meist durch eine schmerzhaftige Schwellung bemerkbar macht.

Die meist unerwünschte Allgemeinreaktion geht mit Fieber, Appetitmangel und Abgeschlagenheit einher und kann nach Gratzl bei Milchkühen etwa zu einem erheblichen Rückgang der Milchleistung führen. Sehr starke Allgemeinreaktionen können den Kreislauf so sehr belasten, daß es zum Schock und Kollaps kommt. Man wird daher versuchen, möglichst Mittel zur unspezifischen Therapie zu verwenden, die nach langen Testversuchen sich richtig dosieren lassen und nie einen Kollapsfall gezeigt haben.

Die Herdreaktion äußert sich in einem Aufflammen der Entzündung am Krankheitsherd. Das erkrankte Gewebe wird verstärkt durchblutet, es kommt zu einer "Heilhyperämie" oder "Heilentzündung", wie es Bier bezeichnete. Nach Weichardt reagieren z.B. die sensibilisierten Zellen eines tuberkulösen Herdes auf eine unspezifische Therapie mit Proteinen unter Umständen mit Zerfall. Nach diesem Autor kommt es besonders bei Hauterkrankungen vor, daß eine starke

Herdreaktion beobachtet wird, während die Allgemeinerscheinungen fehlen. Heute versucht man, durch Wahl der Mittel heftige Allgemeinreaktionen nach Möglichkeit auszuschließen.

Bei derartigen Herdreaktionen wurde schon frühzeitig beobachtet, daß es dabei zu Störungen im quantitativen Verhältnis der Serumeiweißfraktionen zueinander kommt. Diese Veränderungen sind mit Hilfe der Blutsenkungsreaktion leicht kontrollierbar. Solche negative Reizphasen sind heute aber durch Auswahl geeigneter Mittel und durch richtige Dosierung vermeidbar.

Sehr unerwünscht sind heftige Herdreaktionen besonders in lebenswichtigen Organen. Die unspezifische Therapie wird daher heute mehr zur Aktivierung von chronischen Hauterkrankungen oder bei chronischen Gelenk- und Muskelentzündungen, als etwa bei Herz-, Nieren- oder Lungenerkrankungen angewandt.

Herde in Lunge und Nieren sprechen auf Eiweißpräparate viel stärker an als solche in anderen Organen, was wohl auf der funktionellen höheren Differenzierung dieser Gewebe beruht. Außerdem scheinen gewisse Präparate gewisse Organe oder Krankheiten besonders zu beeinflussen, obwohl grundsätzlich eine allgemeine Zellaktivierung erfolgt. Infektionskrankheiten mit septischem Verlauf, und zwar besonders solche der Atmungsorgane, sprechen vor allem auf Omnadin, Stormin und Cer-Jod-Präparate (Cejodyl, Cejodyl-Terpen) an. Angeblich sind Gelenkentzündungen am besten mit Sanarthrit, mit Milch- und Yatrenpräparaten unspezifisch zu behandeln.

Im allgemeinen reagiert der Körper sehr verschieden auf unspezifische Reizmittel, je nachdem es sich um krankes oder gesundes Gewebe handelt. Das kranke Gewebe ist meist sensibilisiert und spricht auf die verschiedenen Reize viel stärker an als das normale. W e i c h a r d t hebt die Unrichtigkeit der Vorstellungen einer andersartigen Funktion der Organe hervor. Es lasse sich immer nachweisen, daß die Leistungen bereits vorhanden waren und nur eine Steigerung erfahren. Er betont den prinzipiellen Unterschied zwischen normalem und sensibilisiertem, d.h. behandeltem oder erkranktem Tier. Das erkrankte Tier reagiert auf unspezifische Reize mit einer starken Mobilisation der schon in Tätigkeit befindlichen Abwehrorgänge.

Von großer Wichtigkeit ist nach G r a t z l bei der Durchführung einer unspezifischen Therapie, ob es sich um eine akute oder chronische Erkrankung handelt. Bei akuten Krankheiten sollen die Herd- und Allgemeinreaktion viel stärker ausfallen als bei chronischen.

3. Arten der Applikation

Die unspezifischen Reizmittel können auf verschiedene Art und Weise verabreicht werden. Die gebräuchlichste Art der Applikation ist heute die parenterale, und zwar spritzt man die Mittel subkutan oder intramuskulär. Bei wiederholter intravenöser Injektion besteht eine Schockgefahr, man vermeidet daher gern diese Methode der Verabreichung.

Die orale Applikation von Reizkörpern hat sich noch nicht in dem Maße durchgesetzt wie die parenterale. Es kann aber auch durch innerliche Gaben von Yatren oder etwa Methylenblau eine unspezifische Wirkung erzielt werden. Von der Firma Schwabe ist neuerdings ein Mittel herausgebracht worden, das geeignet erscheint, nicht nur parenteral, sondern auch oral als unspezifischer Reizkörper angewandt zu werden. Das Präparat ist als "Resplant" im Handel.

Im Vordergrund steht heute die unspezifische Therapie mit Eiweißpräparaten, mit Eigen- und Mutterblut und mit Milch- und Milcheiweißpräparaten. Hierzu gehören auch die aus apathogenen Bakterien gewonnenen Präparate: Omnadin, Stormin, Vaccineurin und Pyrifer. Man vermutet, daß Organextrakte besonders auf die betreffenden Organe wirken und hat aus diesem Gedanken heraus eine Reihe von organspezifischen Präparaten entwickelt. Hierher gehören das Sanarthrit, das aus tierischem Knorpelgewebe gewonnen wird, und das österreichische Dermacan, ein fötaler Hautextrakt, der besonders bei Hauterkrankungen angewandt wird.

F r i s c h b i e r betont in seinem Werk über unspezifische Reiztherapie, daß ihre Wirkungen nicht durch die Einverleibung von Eiweißkörpern usw., sondern durch sie bedingte Eiweißspaltprodukte erzielt werden. Sie sind es, die auf normale oder im entzündlichen Zustand befindliche Gewebszellen eine ihrem Zustand und ihrer Funktion betreffende Reizwirkung ausüben. Nach Untersuchungen von K ü h n e (zit. nach Frischbier) besitzt z.B. das Tuberkulin sehr große Mengen von Eiweißspaltprodukten. W a g n e r - J a u r e g g (zit. nach Frischbier) benutzte daher das Tuberkulin gegen die verschiedensten Erkrankungen. Der schon oben erwähnte R e n a u d benutzte die toxischen Eiweißspaltprodukte der Typhusbazillen vielfach zur unspezifischen Therapie gegen Entzündungen.

Vielfach ähnliche Wirkungen wie die unspezifische Therapie mit Eiweißpräparaten haben die sogenannten physikalischen Heilverfahren, wozu die Hydro-, Klima-, Strahlentherapie und etwa die Ultrakurzwellenbehandlung gehören.

Auch hier kommt es zu einer Steigerung des Stoffwechsels und einer beschleunigten Zellregeneration. Ähnliche Wirkungen haben das in der Tiermedizin besonders in der Pferdepraxis früher weit verbreitete Brennen und Kauterisieren.

Es gibt dann noch eine Reihe von Methoden der unspezifischen Therapie, bei denen nichteisweißartige Stoffe verwendet werden. Hierzu gehören hauptsächlich Metalle, gereinigte Terpentinöle und Yatrenmittel. In der Veterinärmedizin noch nicht sehr verbreitet sind die Behandlungsverfahren mit Bienen- und Schlangengift, die der alten Volksmedizin entstammen.

B. DIE BEHANDLUNG DER TUBERKULOSE MIT UNSPEZIFISCHEN MITTELN

Seit langem hat man neben anderen chronischen Infektionskrankheiten auch die Tuberkulose unspezifisch zu behandeln versucht.

Z i m m e r schreibt 1924, die Tuberkulose sei vorläufig wegen der Gefahr der Aktivierung latenter Herde und der Blutungen zu den Kontraindikationen zu rechnen.

K i s c h und R ü s c h e r (zit. nach Frischbier) fanden dagegen bei der unspezifischen Behandlung mit Blut und Yatren-Casein, daß Knochen- und Drüsentuberkulose oft nicht ungünstig anzusprechen schienen. Diese Autoren stellten ebenfalls fest, daß die unspezifische Therapie einen besonderen Einfluß auf die Gewichtskurven habe.

M att a u s c h, R ü s c h e r, G r u e t e r und F e c h t e r (zit. nach Frischbier) haben die Reizbehandlung der Tuberkulose in der Absicht durchgeführt, die geschwächte Mesenchymalkonstitution zu verbessern, d.h. also durch Fibrosierung der Herde, bindegewebige Abkapselung oder narbige Schrumpfung die Tuberkulose auszuheilen.

M u c h (zit. nach Frischbier) erkannte als erster die Antigeneigenschaft der Lipoidstoffe, die mit dem Yatren kombiniert zum Lipatren führten, welches gegen bestimmte Tuberkuloseformen des Menschen viel verwendet wurde. Durch das Lipatren sollen neben einer unkomplizierten Herdmobilisierung das Mesenchym und das endokrine System angeregt werden. Es soll eine langdauernde Stimulierung und Anreicherung der Abwehrkräfte des Gesamtorganismus damit erreicht werden.

Aus der Klinik Sylvana in Lausanne berichten G. F a v e z , F. A g u e t , A. B o s s y und P. D u c o m m u n 1956 über ihre Erfahrungen, die sie bei 42 an Lungentuberkulose erkrankten Personen machten. Die unspezifische Behandlung wurde mit Chlorpromazin und Phenylsemicarbazid durchgeführt. Dank des antiphlogistischen Effektes dieser Medikamente wurden die exsudativen Herde der Lungentuberkulose auf eine Art und Weise resorbiert, die an die Wirkung des Cortisons erinnert. Allerdings war ein spezifisch therapeutischer Schutz notwendig.

Von grundlegender Bedeutung für die Verwendung anderer chemischer Reizmittel sind die Arbeiten von W a l b u m (zit. nach Frischbier). Daß eine Erhöhung der Resistenz der Zellen und Vermehrung ihrer natürlichen Abwehrkräfte einsetzt, hat er dadurch bewiesen, daß mit kleinsten Mengen von Cer behandelte Kaninchen der experimentellen Tuberkuloseinfektion widerstanden, an der Kontrollkaninchen erkrankten.

Gegenteilig äußern sich allerdings A l i a s und E r h a r d t (zit. nach Frischbier). A l i a s spritzte mehrmals mit mehrtägigen Zwischenräumen 10 ccm Introcid i.v. bei tuberkulöser Erkrankung mit hochgradiger Abmagerung, seine Beobachtungen sprechen aber für ein Versagen dieser Therapie. Nach Injektion von Jodcercakodylat beobachtete E r h a r d t ein rasches Aufblühen einer latenten Tuberkulose.

Aus der Heilstätte Schönblick (Schwäbisch Gmünd) berichtet P o l s t e r über die Erfolge einer Kombinationstherapie mit dem Kupferpräparat Ebesal und Conteben/PAS bei der Lungentuberkulose des Menschen. Es wurden 118 Patienten mit diesem Kupferpräparat behandelt, 56 ausschließlich mit Ebesal und 62 kombiniert mit Conteben oder mit PAS zusammen. In einigen wenigen Fällen war das Ebesal allein wirksam. Das Präparat stellt aber im Rahmen der Kombinationstherapie der Lungentuberkulose mit Conteben und PAS ein wichtiges Hilfsmittel dar, um zur Latenz neigende, aber noch nicht abgeheilte Prozesse, die sich durch ihre pathologisch-histologische Eigenart der Wirkung von Conteben und PAS entzogen haben, wieder aufzufrischen und so den Chemotherapeutica erneut zugänglich zu machen.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Um den Einfluß einer unspezifischen Reiztherapie auf die experimentelle Meerschweinchentuberkulose zu erforschen, wurden mir freundlicherweise von der Firma Dr. Willmar Schwabe GmbH in Karlsruhe die Versuchspräparate Pm II 2188 und Pm II 2187 überlassen.

Für die Durchführung dieser unspezifischen Therapie wurden fünf Versuchsgruppen zu je zehn Tieren aufgestellt, von denen jedes Tier mit je 1 mg Kultur (*Mycobacterium tuberculosis*, Stamm "Standard") infiziert wurde. Die gleiche Anzahl Tiere wurde zu gleicher Zeit mit 0,01 mg der gleichen Kultur infiziert.

Der Versuchsplan sieht demnach wie folgt aus:

I. MATERIAL UND METHODIK

a) Versuchsanordnung

Gruppe I, Infektion mit 1 mg Tuberkelbakterien

a) 10 Tiere

Die Behandlung mit Pm 2187 beginnt gleichzeitig mit der Infektion,

b) 10 Tiere

Die Behandlung mit Pm II 2188 beginnt gleichzeitig mit der Infektion,

c) 10 Tiere

Die Behandlung mit Pm II 2188 beginnt 14 Tage vor der Infektion,

d) 10 Tiere

Die Behandlung mit Pm II 2188 beginnt 14 Tage nach der Infektion,

e) 10 Tiere

Bei diesen Tieren erfolgt keine Behandlung mit Pm.

Gruppe II wurde mit 0,01 mg Tuberkelbakterien infiziert, hierbei wurden die Untergruppen a - e wie in Gruppe I gebildet.

Gruppe III: 10 Tiere

Nicht infiziert, aber behandelt.

Für den Versuch suchte ich für jede Gruppe Tiere von etwa gleichem Gewicht aus, auch die Gesamtgewichte der einzelnen Gruppen waren im Anfang ungefähr gleich und schwankten nur zwischen 2300 g und 2400 g. In jeder Gruppe waren sieben Weibchen und drei Männchen enthalten.

b) Behandlung

Die Behandlung der Tiere erfolgte in 2-tägigem Abstand, und zwar wurden entsprechend dem steigenden Körpergewicht der Tiere zunächst 0,25, später 0,3 und 0,4 ml Pm II 2187 bzw. Pm II 2188 subcutan gespritzt. Diese Dosierung entspricht etwa 1 ml/kg Körpergewicht. Es war zunächst vorgesehen, diese Dosen der besseren Verträglichkeit wegen mit der gleichen Menge physio-

logischer Kochsalzlösung zu verdünnen. Da das verwendete Mittel aber offensichtlich keine größeren Lokalreaktionen hervorrief, wurde darauf verzichtet.

c) Fütterung

Die Tiere wurden gleichmäßig täglich 1-2 mal im Anfang (etwa drei Wochen lang) mit Mohrrüben, Preßfutter (Altromin) und Heu, später mit frischem Gras, Preßfutter, Hafer und Heu gefüttert. An Preßfutter und Hafer wurden täglich so viel gereicht, daß alle Tiere gleichmäßig gesättigt waren und noch ein Teil des Futters bis zur nächsten Fütterung übrig blieb.

d) Versuchsverlauf

Nachdem die Tiere in 11 etwa gewichtsgleiche Gruppen zu je 10 Stück eingeteilt waren, wurden 2 Gruppen bereits 14 Tage lang vor der Infektion mit Pm II 2188 behandelt. Nach Ablauf dieser 14 Tage wurden alle Tiere der Gruppe I mit 1 mg, die der Gruppe II mit 0,01 mg Tuberkelbakterien infiziert. Die Infektion erfolgte durch Injektion in die rechte Kniefalte. Die Gruppe III wurde nicht infiziert. In den Untergruppen a und b begann gleichzeitig mit der Infektion die Behandlung. In den beiden Untergruppen c wurde die Behandlung fortgesetzt. Die Tiere der Untergruppen d wurden erst 14 Tage nach der Infektion zum ersten Mal behandelt. Die Untergruppen e blieben unbehandelt.

Alle acht Tage wurden die Tiere morgens nüchtern gewogen, da das Ergebnis der Gewichtskurven später auch als ein Maßstab für diese unspezifische Behandlung festgehalten werden sollte.

II. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Für die Auswertung der Versuche wurden nur die Tiere berücksichtigt, die männlichen Geschlechts waren, oder bei denen es sich um weibliche, nicht trächtige Tiere handelte.

a) Körpergewichte

Das Verhalten des Körpergewichtes ist in Tabelle 1 und in den beiden dazugehörigen Abbildungen dargestellt.

Tabelle 1:
Durchschnittliches Körpergewicht der mit 1,0 (Gruppe I) bzw. 0,01 mg (Gruppe II) Tuberkelbakterien infizierten Tiere und der nicht infizierten Tiere (Gruppe III)

Vers. Zahl Gew. vor			Gewicht nach der Infektion											
Gruppe d. T.	Infekt.	1. Wo.	2. W.	3. W.	4. W.	5. W.	6. W.	7. W.	8. W.	9. W.	10. W.	11. W.	12. W.	
Ia	5	227	242	249	279	290	318	336	362	366	389	404	399	395
Ib	6	209	242	238	271	276	302	322	360	378	384	403	408	415
Ic	4	235	243	243	267	268	297	323	349	360	381	407	412	394
Id	9	210	247	242	267	276	300	327	357	365	395	414	417	423
Ie	5	201	225	231	251	260	267	294	314	325	338	355	352	---
IIa	6	242	271	272	316	328	372	392	422	427	441	465	475	495
IIb	6	210	246	248	271	275	301	326	363	381	402	422	417	405
IIc	9	225	244	243	277	292	322	342	375	389	414	439	440	453
IId	7	223	263	260	297	309	335	352	387	387	420	427	430	457
IIe	7	208	236	248	271	198	326	358	390	409	428	447	453	471
III	8	199	232	247	267	277	312	334	356	376	408	441	461	471

Die beiden folgenden Abbildungen zeigen die durchschnittlichen Gewichtszunahmen der Versuchsgruppen I und II in Kurven dargestellt.

Abb. 1: Gewichtskurven der mit 1 mg infizierten Gruppen

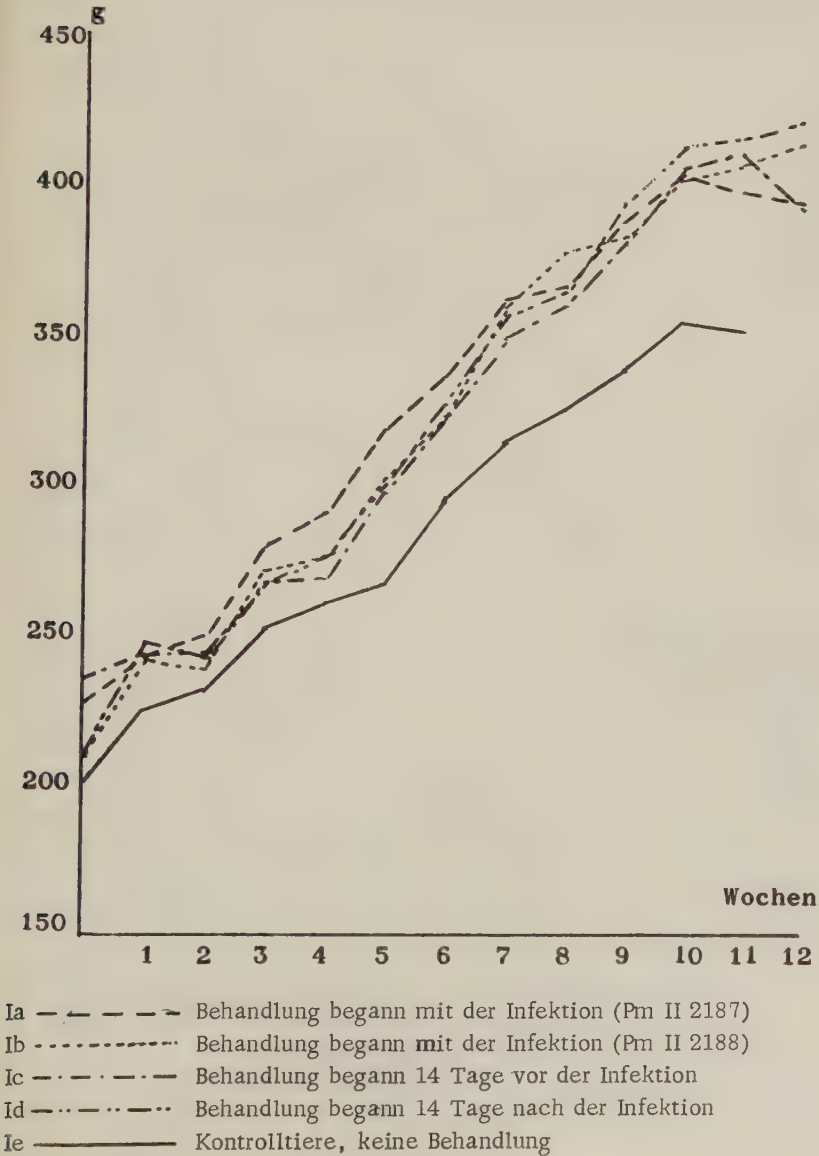
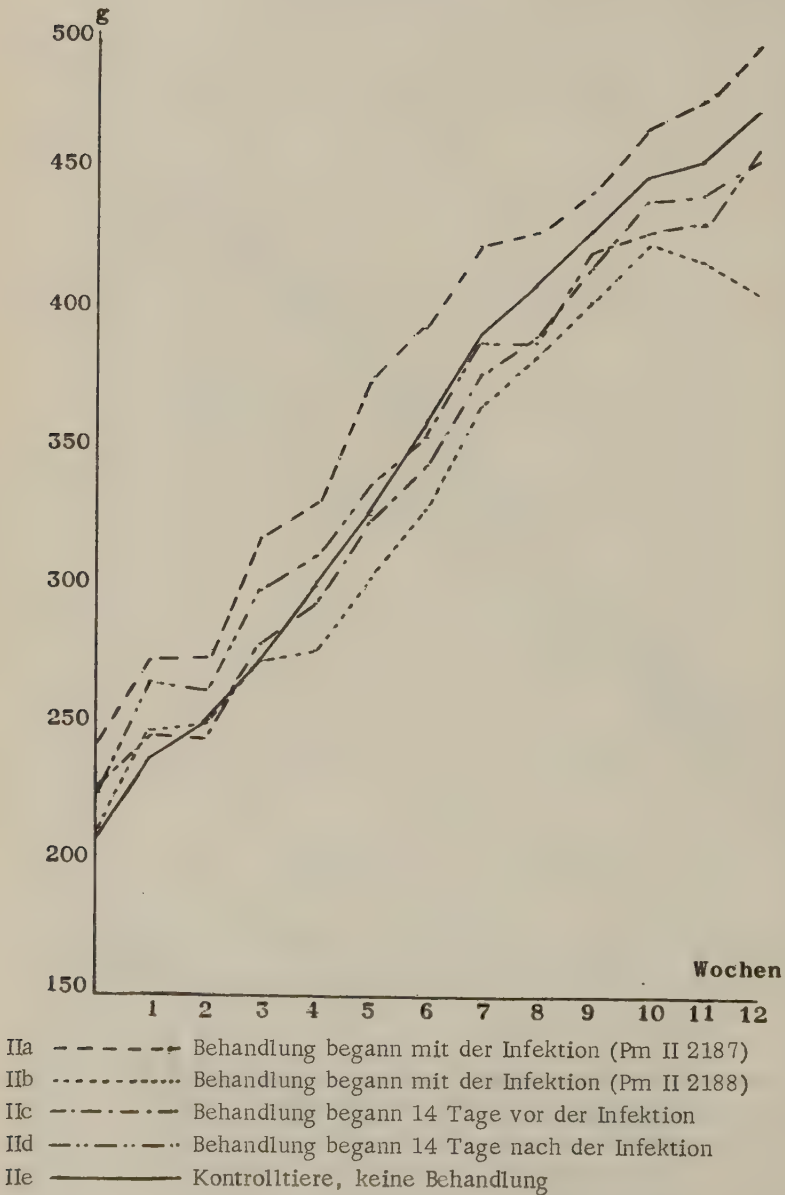


Abb. 2: Gewichtskurven der mit 0,01 mg infizierten Gruppen



Beim Vergleich der mit 1 mg Tuberkelbakterien infizierten Versuchstiere, die mit den Versuchspräparaten Pm II 2187 und Pm II 2188 behandelt wurden, fällt ein einheitliches Ansteigen der Körpergewichte auf. Dies geht aus den Angaben der Tabelle 1, anschaulicher noch aus Abb. 1 hervor, die zeigt, daß in allen Gruppen mit behandelten Tieren die Gewichtszunahmen größer waren als bei den nicht behandelten Tieren (Ie).

Daß die prophylaktische Behandlung, die in der Gruppe Ic schon 14 Tage vor der Infektion durchgeführt wurde, zu einem besonderen Erfolg geführt hätte, kann nicht gesagt werden. Ebenso steht nicht fest, daß sich die 14tägige Verzögerung im Behandlungsbeginn bei der Gruppe Id ungünstig auf deren Gewichtszunahme ausgewirkt hätte. Vielmehr erreichten die Tiere dieser Gruppe ein etwa gleiches Gewicht wie die Tiere der Gruppe Ib, deren Behandlung gleichzeitig mit der Infektion begonnen hatte. Die Gewichtszunahmen der Gruppen Ia und Ic erreichten nach 10 bzw. 11 Wochen ihre Höhepunkte und fielen dann leicht ab. Die Gewichtszunahmen der unbehandelten Kontrollgruppe Ie liefen etwa bis zur 6. Woche nach der Infektion parallel zu denen der behandelten Gruppen. Etwa ab der 6. Woche stieg die Kurve der unbehandelten Kontrollgruppe aber weniger steil an. Nach 10wöchigem Versuchsverlauf hatten die behandelten Gruppen im Durchschnitt pro Tier ca. 40 g mehr zugenommen als die unbehandelten Kontrolltiere.

Bei den mit nur 0,01 mg Tuberkelbakterien infizierten Gruppen (Tab. 1 und Abb. 2) kam eine Gewichts Differenz zur unbehandelten Kontrollgruppe nicht zustande. Hier waren es vielmehr die Tiere der Gruppe IIb, deren durchschnittliche Zunahmen die niedrigsten Werte erreichten. (Die Behandlung dieser Gruppe setzte gleichzeitig mit der Infektion ein). Etwa ab der 10. Versuchswoche fiel die Gewichtskurve dieser Gruppe um etwa 20 g ab, während die Kurven der behandelten Gruppen als auch der unbehandelten Gruppe IIe weiterhin anstiegen. Es muß hier wohl angenommen werden, daß die geringgradige Infektion mit nur 0.01 mg Tuberkelbakterien sich nur unwesentlich auf die Entwicklung des Körpergewichtes ausgewirkt hat.

b) Verhältnis der relativen Milzgewichte der getöteten Tiere

Tabelle 2: Milzgewichte der Gruppen I, II und III

Gruppe	infiziert mit in mg	Zahl d. T.	absol. Ø Milzgew. in g	relatives Milzgewicht in % des Körpergewichtes
Ia	1,0	5	1,90	0,482
Ib	"	6	1,98	0,477
Ic	"	4	1,97	0,502
Id	"	9	2,48	0,588
Ie	"	4	2,15	0,569
IIa	0,01	7	2,01	0,399
IIb	"	7	1,90	0,475
IIc	"	9	1,55	0,343
IId	"	7	1,32	0,290
IIe	"	7	1,82	0,388
III	nicht infiziert	8	0,88	0,188

Tabelle 3: Milzgewichte der eingegangenen Tiere

Gruppe	Zahl d. T.	absol. Ø Milzgew. in g	relatives Milzgewicht in % des Körpergewichtes
Ia	1	6,5	3,25
Ib	1	1,0	0,52
Ic	1	11,4	3,61
Ie	1	4,0	1,73

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, zeigten die relativen Milzgewichte, ausgedrückt in Prozent des Körpergewichtes, bei den behandelten Tieren der Gruppen Ia - Id und bei den unbehandelten Kontrolltieren der Gruppe Ie keine Unterschiede, aus denen auf einen deutlichen therapeutischen Effekt geschlossen werden kann. Auch in der Gruppe II (0,01 mg Infektion) bestand zwischen behandelten und unbehandelten Tieren keine Differenz bezüglich des relativen Milzgewichtes.

Ein deutlicher Unterschied war dagegen zu den nicht infizierten Tieren der Gruppe III vorhanden. Die Milzen dieser Tiere waren um ca. die Hälfte bzw. zwei Drittel leichter als die der infizierten Gruppen.

Die stärksten Milzschwellungen fanden sich bei den schon vor Versuchsende eingegangenen Tieren der Gruppen Ia, Ic und Ie (Tabelle 3).

c) Sektionsbefunde

Vor Abschluß der Versuche starben 4 Tiere an der Infektion.

Diese Tiere stammten alle aus den mit 1 mg Tuberkelbakterien infizierten Gruppen.

Es starben:

1 Tier aus der Gruppe Ia 8 1/2 Wochen nach der Infektion

1 Tier aus der Gruppe Ib 9 1/2 Wochen nach der Infektion

1 Tier aus der unbehandelten Kontrollgruppe Ie 9 1/2 Wochen nach der Infektion

1 Tier aus der Gruppe Ic 10 Wochen nach der Infektion.

Bei allen diesen vier Tieren zeigte der Sektionsbefund eine generalisierte Tuberkulose, die sich in massiven Lungen- und Leberveränderungen äußerte. In allen Fällen waren auf der Lungenoberfläche über 100 teils stecknadelkopfgroße, teils größere konfluierende gelbe bis grauweiße Herde zu zählen. Bei dem Tier der Gruppe Ic wurde sogar die schwerste Milz aller 100 Versuchstiere gefunden, sie wog 11,4 g. Die Tatsache, daß von den behandelten Tieren genau so viele Meerschweinchen vor Abschluß der Versuche gestorben sind wie von den nicht behandelten Kontrollen, spricht nicht für eine Wirksamkeit der Behandlung.

12 Wochen nach der Infektion wurden alle noch nicht eingegangenen Tiere getötet.

Bei den Kontrolltieren der mit 1 mg infizierten, nicht behandelten Gruppe

Ie lag stets generalisierte Tuberkulose vor. Die Lungen dieser 10 Kontrolltiere wiesen auf ihrer Oberfläche ca. 50, 100, 100, 100, 40, 100, 50, 50, 50, 50 teils kleinere, stecknadelkopfgroße (2 Tiere), meist aber größere, grauweiße bis gelbe konfluierende und verkäsende Herde auf. Die Lebern waren bei allen 10 Kontrolltieren stark verändert, meist mit größeren (linsengroßen) verkästen Bezirken. Diese Leberveränderungen waren deutlich stärker ausgeprägt als bei den Tieren der behandelten Gruppen.

In den behandelten Gruppen, die mit 1 mg Tuberkelbakterien infiziert wurden, fanden sich bei der Sektion im Gegensatz zu den Kontrollen in jeder Gruppe jeweils einige Tiere mit im Verhältnis nur ganz geringgradigen Lungen- bzw. Leberveränderungen, wie aus Tabelle 4 ersichtlich ist.

Alle anderen behandelten Tiere unterschieden sich aber, was die Ausbreitung der Tuberkulose in den Lungen und Lebern betraf, n i c h t von den Kontrollen.

Bei den mit nur 0,01 mg Tuberkelbakterien infizierten Tieren der Gruppe II fanden sich in jeder Gruppe jeweils mehrere Meerschweinchen, die fast keine tuberkulösen Veränderungen zeigten bzw. völlig davon frei waren. Das galt aber nicht nur für die behandelten Tiere, sondern auch für die nicht behandelten Kontrollen. Die Ausbreitung der Tuberkulose ließ in dieser Versuchsgruppe somit keine Wirkung der Behandlung erkennen.

Tabelle 4: Tiere mit nur geringen Anzeichen einer tuberkulösen Erkrankung

Gruppe	Zahl der Lungenherde	Lebern ohne Veränderungen	Lebern mit geringgradigen Veränderungen
Ia	7 (1 Tier)	-	3
Ib	10 (1 Tier)	-	1
Ic	10 (1 Tier)	-	4
Id	10, 10, 10 (3 Tiere)	-	1
Ie	Die unbehandelten Kontrolltiere wiesen alle hochgradige Lungen- und Leberveränderungen auf.		
IIa	0, 0, 10, 10 (4 T.)	2	3
IIb	1, 6, 10, 10 (4 T.)	-	3
IIc	10, 5, 0, 10 (4 T.)	-	4
IId	5, 3, 2, 10 (4 T.)	3	1
IIe	2, 4, 3, 5, 5, 0, 7 (7 T.)	4	2

III. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Sowohl Gewichtskontrollen als auch die Bestimmung des relativen Milzgewichtes sind ein wichtiger Maßstab für den Grad und die Ausbreitung einer tuberkulösen Erkrankung. Diese Faktoren wurden deshalb zusammen mit dem Sektionsbefund für die Beantwortung der Frage herangezogen, ob eine Behandlung mit den Versuchspräparaten Pm II 2187 und Pm II 2188 eine experimentell gesetzte Tuberkulose beim Meerschweinchen günstig zu beeinflussen vermag.

In dem vorliegenden Versuch wurden für die Gewichtskontrollen nur jeweils die 3 Männchen und die nicht trächtigen Weibchen jeder Gruppe herangezogen. Was die Gewichtszunahmen der mit 1 mg Tuberkelbakterien infizierten Gruppen betrifft, so konnten bei den mit Pm II 2187 und Pm II 2188 behandelten Tieren im ganzen gesehen ca. 40 g höhere Gewichtszunahmen als bei den unbehandelten Kontrolltieren beobachtet werden.

Betrachtet man die Gewichtskurven der 3 Männchen jeder Gruppe gesondert von den Gewichtszunahmen der nicht trächtigen weiblichen Tiere, so wird der Gewichtsunterschied zu den unbehandelten Männchen der Gruppe Ie noch deutlicher. Er beträgt in diesem Fall zwischen behandelten und unbehandelten Tieren ca. 50 g. Diese Beobachtung läßt die Vermutung zu, daß hier vielleicht hormonelle Einflüsse sich auf das verschieden hohe Ansteigen des Körpergewichtes bei männlichen und weiblichen Tieren ausgewirkt haben.

Aus Abbildung 1 geht hervor, daß es gleichgültig für die Entwicklung der Gewichtskurven war, ob die Behandlung mit der Infektion (Ia, Ib), 14 Tage vor (Ic) oder 14 Tage nach der Infektion (Id) begonnen wurde. Die Tiere der behandelten Gruppen (Ia - Id) zusammen betrachtet zeigten während des 12-wöchigen Versuches gleiche Gewichtszunahmen.

In den mit dem hundertsten Teil der Impfdosis infizierten Gruppen IIa - IIe bestand keine Differenz zwischen behandelten und unbehandelten Tieren. Hier zeigten die Gewichtskurven ein gleichmäßiges Ansteigen aller Gruppen. Diese Ergebnisse überraschten, da man annehmen mußte, daß sich die Behandlung besonders auf die Gewichtszunahmen der nur leicht infizierten Tiere auswirken würde.

Als weiterer Maßstab für den Grad und die Ausbreitung der Tuberkulose wurden neben der Bestimmung der Gewichtskurven die relativen Milzgewichte und die

Sektionsbefunde der einzelnen Gruppen miteinander verglichen. Ein Vergleich der relativen Milzgewichte sowohl der Tiere der Gruppe I (1 mg Infektion) als auch der Gruppe II (0,01 mg Infektion) ließ keine Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Tieren erkennen.

Wie aus den Sektionsbefunden ersichtlich war, so waren aber doch Unterschiede zwischen den behandelten und den Kontrolltieren vorhanden. Bei den Kontrollen waren in Gruppe I in allen Fällen sowohl die Lungen als auch die Lebern der Tiere hochgradig verändert. Unter den behandelten Tieren der Gruppe I fand sich dagegen jeweils ein Tier in jeder Gruppe, bei dessen Sektion nur ganz geringgradige Lungenveränderungen vorlagen. Außerdem enthielt bei den behandelten Tieren jede Gruppe jeweils einige Tiere mit kaum sichtbaren Leberveränderungen.

In der mit nur 0,01 mg Tuberkelbakterien infizierten Gruppe II bestand im Sektionsbefund kein Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Tieren.

Um den Wirkungsmechanismus des bei der Behandlung verwendeten Mittels zu erforschen, wurden einem Kaninchen (2,2 kg) zunächst 0,5 ml und 24 Stunden danach 1,0 ml Pm II 2188 i.v. verabreicht. Danach wurden stündlich Temperaturmessungen gemacht und 2-stündlich Blutproben entnommen.

Die von Hoff beschriebene initiale "vagotone Vorphase", während der die Zahl der Leukozyten unter den Anfangswert abfällt, dauerte etwa 3 Stunden. Danach kam es zu einem Temperaturanstieg, der nach Verabreichung von 0,5 ml Pm II 2188 0,4°C, nach der Verabreichung von weiteren 1,0 ml am folgenden Tage 0,9°C betrug. Anschließend an den Temperaturanstieg erfolgte im ersten Falle eine Leukozytenvermehrung von anfänglich (morgens nüchtern) 9 700 auf 10 650. Nach intravenöser Injektion von 1,0 ml Pm II 2188 24 Stunden nach der ersten Verabreichung trat eine Leukozytenvermehrung von 6 250 auf 10 350 ein (5 Stunden danach). 29 und 31 Stunden nach der 2. Injektion wurden Leukozytenwerte von 12 750 und 14 000 gefunden.

Zusammenfassend ist über die Ergebnisse zu sagen, daß weder die mit der Infektion beginnende noch die prophylaktische Behandlung, die schon 14 Tage vor der Infektion einsetzte, instande war, bei einigen Tieren den letalen Ausgang der Erkrankung zu verhindern. In den mit 1 mg Tuberkelbakterien infizierten Gruppen scheint zwar die unspezifische Behandlung mit Pm II 2187 und

2188 eine gewisse Schutzwirkung auf den Grad der Erkrankung ausgeübt zu haben. Infolge der ständig durchgeführten unspezifischen Reizung dürften die behandelten Tiere eine allgemeine Resistenzsteigerung des Organismus erfahren haben, so daß sie auf Grund der mit dem Leukozytenanstieg einsetzenden Phagozytose widerstandsfähiger gegen die tuberkulöse Infektion wurden.

Der therapeutische Effekt der benutzten Versuchspräparate war aber auf alle Fälle nur sehr gering. Das zeigt der Umstand, daß in den mit nur 0,01 mg Tuberkelbakterien infizierten Gruppen kein Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Tieren gefunden wurde und auch bei den mit 1 mg Tuberkelbakterien infizierten Meerschweinchen der Unterschied sehr gering war.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

1. An Meerschweinchen wurde die Frage geprüft, ob durch eine unspezifische Behandlung mit zwei Versuchspräparaten (Pm II 2187 und 2188) der Ablauf einer experimentellen, mit Tuberkelbakterien (Stamm "Standard") gesetzten Tuberkulose beeinflußt werden konnte.
2. Die Behandlung erfolgte subcutan in 2-tägigen Abständen und begann entweder vor, gleichzeitig, mit oder nach der künstlichen Infektion.
3. Laufende Gewichtskontrollen sowie die Sektionsbefunde und die Bestimmung des relativen Milzgewichtes 12 Wochen nach der Infektion zeigten, daß nur ein sehr geringer therapeutischer Effekt erzielt werden konnte.

D. LITERATURVERZEICHNIS

1. Bier: zitiert nach Frischbier, A.
2. Frischbier, A.: Die Reiztherapie in der Veterinärmedizin.
Ergänzungsbd. Z. Vet. Kd. 8,
Verlag E. S. Mittler, Berlin, 1935.
3. Favez, G., Aguet, F.,
Bossy, A. und Ducommun, P.: La thérapeutique de stimulation non
spécifique dans la tuberculose pulmonaire
évolutive.
Schweiz. med. Wschr. 86, 1239 (1956).
4. Gratzl, E.: Unspezifische Reiztherapie.
Lexikon der Therapie und Prophylaxe für
Tierärzte (Wirth, D.) 2. Bd.
Verlag Urban und Schwarzenberg, München,
Berlin, Wien, 1958.
5. Hoff, F.: Fieber, Unspezifische Abwehrvorgänge,
Unspezifische Therapie.
Verlag Thieme, Stuttgart (1957).
6. Koeppe, H. W. und
Trunzler, G.: Körpereigene Abwehr.
Mitt. aus Forschung u. Praxis der Fa.
W. Schwabe, Karlsruhe, 3, 114 (1960).
7. Kisch: zitiert nach Frischbier, A.
8. Polster, W.: Kombinationstherapie der Lungentuberkulose
mit dem Kupferpräparat Ebesal und Conteben /
PAS.
Tuberkulosearzt 5, 22 (1951)
9. Rüscher: zitiert nach Frischbier, A.
10. Weichardt, W.: Die Grundlagen der unspezifischen Therapie.
Verlag Springer, Berlin (1936).
11. Zimmer: zitiert nach Frischbier, A.

Herrn Prof. Dr. A. M e y n möchte ich an dieser Stelle danken für die freundliche Überlassung des Themas.

Besonders bedanke ich mich bei Herrn Privatdozenten Dr. Th. S c h l i e s s e r für die jederzeit gewährte Hilfe und seine Ratschläge bei der Anfertigung dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 6. November 1935 wurde ich als Sohn des Volksschullehrers Josef Fuchs und dessen Ehefrau Gertrud Fuchs, geb. Wittur, in Deutsch Rasselwitz, Kreis Neustadt (Oberschlesien) geboren.

Von 1942 bis 1946 ging ich in Schweidnitz (Niederschlesien) und in Albemau (Sachsen) zur Volksschule. 1947 flüchtete meine Mutter mit meiner Schwester und mir in die Bundesrepublik und kam nach Ibbenbüren (Westfalen), wo ich nach 9-jährigem Besuch des Neusprachlichen Gymnasiums Ostern 1956 die Reifeprüfung ablegte. Mai 1956 begann ich das Studium der Tiermedizin in München, welches ich am 8. März 1961 mit dem Staatsexamen beendete.

